

무부하시 성장기 암컷 흰쥐 정강뼈의 골절 위험성 예측 The prediction of bone fracture risk of growing female mouse under unloading

*서동현^{1,2}, 고창용^{1,2}, 박선욱^{1,2}, 김한성^{1,2}, #임도형³

*D. H. Seo^{1,2}, C. Y. Ko^{1,2}, S. W. Park^{1,2}, H.S. Kim^{1,2}, #D. Lim³ (dli349@gmail.com)

¹연세대학교 의공학과, ²연세대학교 의료공학연구원, ³한국생산기술연구원 실버기술개발단

Key words : unloading, bone fracture risk, failure load, in-vio micro-CT

1. 서론

뼈는 외부 기계적 자극에 매우 민감하여, 그 자극의 정도에 따라 골량, 골강도는 큰 영향을 받는다[1]. 하지만, 이러한 뼈의 외부 기계적 자극에 대한 민감도는 성별, 나이, 유전적 요소 등에 따라 달라질 수 있다[2-5]. 골량은 성장기부터 20 대 중, 후반까지 최대의 골량에 도달하며 연령이 증가함에 따라 점점 감소하게 된다. 따라서 성장기 때 충분한 골량을 확보하는 일은 매우 중요하다[6,7]. 또한 골량 감소로 인한 골절은 남성에 비해 여성에게 더욱 빈번히 일어나게 된다[8]. 이에 따라 성장기 여성의 뼈가 외부 자극의 변화에 대응하는 골적응(bone adaptation)에 관한 연구가 필요하다.

이에 본 연구에서는 성장기의 암컷 쥐의 뒷다리에 무부하 환경을 모방하여 뼈의 미세구조 변화를 확인하고, 복합 빔 이론(Engineering composite beam theory, ECBT)을 이용하여 골절위험성을 예측하고자 한다.

2. 재료 및 방법

본 연구의 모든 동물 실험은 연세대학교 동물 보호 및 사용에 관한 지침과 법규에 의거하여 수행되었다(YWC-P105). 8 주된 ICR 쥐 암컷 15 마리를 대상으로 무부하군(UL), 대조군(WT)으로 나누었다. 무부하군의 오른쪽 공동신경을 절단(공동신경절제술)함으로써 무부하 환경을 모방하였다. 생체 내 미세 단층 촬영 시스템(Skyscan 1076, Skyscan, Belgium)을 이용하여 공동신경절제술 시행 전과 시행 2 주 후의 정강 뼈를 촬영하였다. 획득한 영상으로부터 CT-AN(Skyscan, Belgium)을 사용하여 쥐의 정강 뼈 해면골과 피질골의 구조적 파라미터 및 BMD(bone mineral density, g/cm³)를 구하였다. 획득한 해면골의 구조적 파라미터는 뼈 체적 비(BV/TV), 뼈 부피당 뼈의 표면적(BS/BV), 뼈 잔기둥 두께(Tb.Th), 뼈 잔기둥간 거리(Tb.Sp), 뼈 잔기둥 개수(Tb.N), 해면 뼈 패턴 요소(Tb.Pf), 구조적 모델 지수(SMI)이고, 피질골의 구조적 파라미터는 극 관성 모멘트(MMI), 피질골 두께(Cs.Th)이다.

골절 위험성을 판단하기 위해 MATLAB(7.0, Mathworks, US)을 사용하여 획득한 영상으로부터 파손 하중 (failure load, N)을 계산하고, 비교 분석해 보았다(Fig. 1)[8].

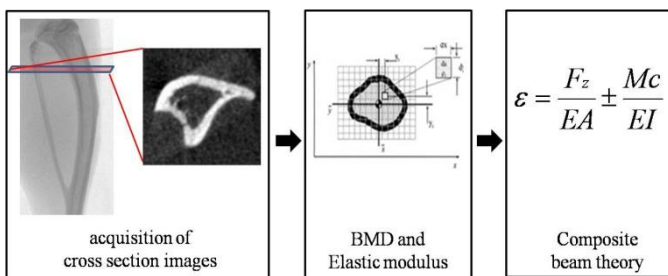


Fig. 1 A flowchart of ECBT, ε = failure strain (0.01), Fz = failure load, M = net moment, c=distance from the neutral bending axis to the outer margin of the bone, EA=axial rigidity, EI=bending rigidity

두 그룹간의 차이를 비교하고 위하여 독립 표본 T 검정법과 Mann-Whitney 검정을 수행하였다 (p<0.05). 이때 0 주를 기준으로 2 주의 변화율을 이용하였다.

3. 결과

0 주와 2 주 후에 획득한 영상으로부터 구조적 파라미터의 변화율을 비교해보았다. 해면골에서 무부하군은 대조군에 비해 BV/TV, Tb.Th, Tb.N, BMD 가 유의하게 감소하고, BS/BV, SMI, Tb.Pf 는 유의하게 증가하였다(p<0.05) (Fig. 2a). Tb.Sp 는 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05). 피질골에서는 무부하군이 대조군에 비해 MMI, Cs.Th 가 유의하게 감소하였다(p<0.05)(Fig. 2b). 피질골의 BMD 는 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05).

골절 위험성을 판단하기 위해 파손 하중을 계산하여 비교 분석해 보았다. 대조군은 전체적으로 파손강도가 증가하였으며, 특히 근위부 부근에서 크게 증가하였다. 이에 반하여 무부하군은 전체적으로 파손강도가 감소하였다. 또한 근위부에서 두 군 사이에 더 큰 차이를 보임을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

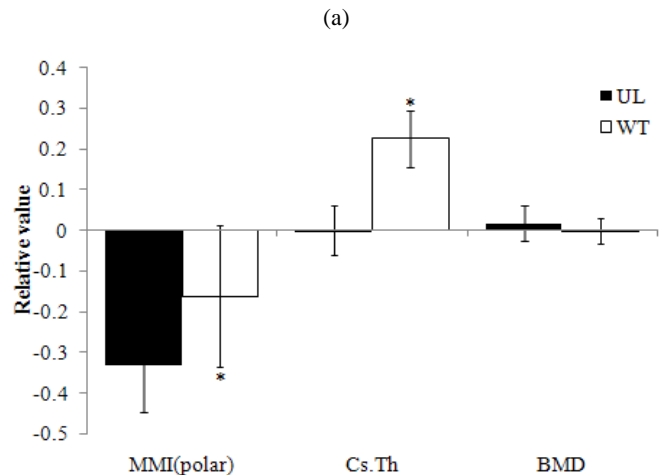
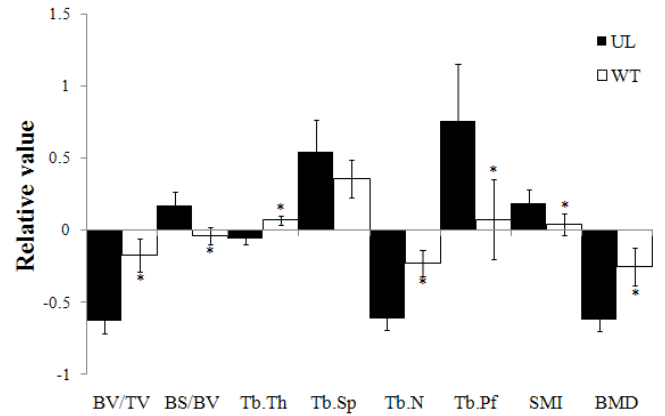


Fig. 2 The relative value of structure parameter and BMD, (a) Trabecular bone, (b) Cortical bone. *: vs. Unloading group (p<0.05).

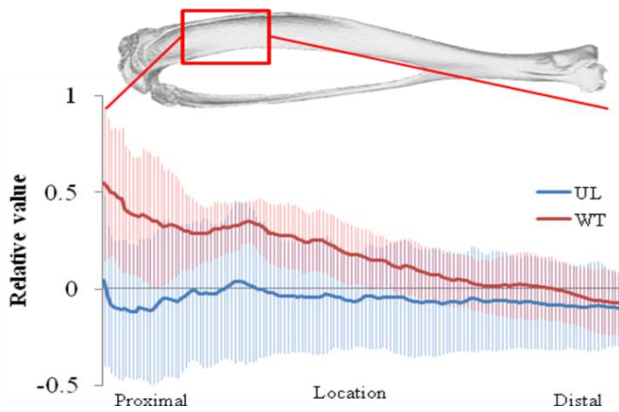


Fig. 3 The relative value of failure load (N)

4. 결론

본 연구에서는 암컷 쥐에게 공동신경절제술을 시행함으로써, 인위적인 무부하 환경을 모방하였고, 이때 성장기 암컷 쥐 정강뼈의 형태학적 특성 변화를 관찰하였으며 복합 빔 이론을 이용하여 골절위험성을 예측하였다.

공동신경절제술 시행 2 주 후 암컷 쥐의 정강뼈의 구조적 파라미터의 변화로부터 무부하 환경은 해면골, 피질골 구조의 질적, 양적 손실을 유발함을 확인 할 수 있었다. 이와 같은 구조적 손실로부터 뼈의 골절 위험성이 증가되었을 것으로 사료된다. 이에 따라 비침습적 방법인 복합 빔 이론을 적용하여 파손 하중을 구하였다. 그 결과 공동신경절제술 2 주 후, 정강뼈의 파손하중이 급격하게 감소하였다(Fig. 3). 이를 통해 뼈는 무부하 상태에서 골절 위험성이 크게 증가함을 확인하였다. 또한 파손 하중의 강도는 원위부 부분에 비해 근위부 부분에서 비교적 큰 차이를 나타내는 경향을 보였다. 본 연구의 결과로부터 해면골의 구조적 손실이 피질골의 구조적 손실보다 크음을 확인할 수 있었고, 이에 따라 해면골이 많이 분포되어있는 근위부 부분에서 더욱 큰 차이가 보이는 것으로 사료된다. 이는 Matthew et al.(2003)의 결과와는 상반되는 결과이다[9]. 이들의 연구에서는 성숙한 암컷 쥐를 이용하였으며, 하지 현수 모델을 적용하여 무부하 환경을 모방하였다. 그 결과 피질골의 손실이 해면골 보다 더 크음을 보고하고 있다[9]. 이와 같이 동일한 성별임에도 결과의 차이를 보이는 이유는 동물의 연령의 차이로 여겨진다. 이로부터 뼈의 외부 기계적 자극에 대한 민감도를 연구 시 연령을 고려해야 함을 알 수 있었다.

본 연구에서는 생체 내 미세단층 촬영 시스템을 통해 획득한 영상으로부터 뼈의 구조적 특성 변화를 파악하고, 복합 빔 이론을 통한 정강뼈의 골절위험성을 예측하였다. 그 결과 해면골의 구조적 손실이 더 크게 발생하였으며 골절위험성은 근위부에서 더 증가함을 확인 할 수 있었다.

참고문헌

1. Dufour C., Holy X., and Marie PJ., "Skeletal unloading induces osteoblast apoptosis and targets alpha5beta1-PI3K-Bcl-2 signaling in rat bone," *Exp Cell Res*,313,394-403,2007
2. David V., Lafage-Proust MH., Laroche N., Christian A., Ruegsegger P., and Vico L., "Two-week longitudinal survey of bone architecture alteration in the hindlimb-unloaded rat model of bone loss: sex differences," *Am J Physiol Endocrinol Metab*,290,E440-7,2006.
3. Järvinen TL., Kannus P., Pajamäki I., Vuohelainen T., Tuukkanen J., Järvinen M., and Sievänen H., "Estrogen deposits extra mineral into bones of female rats in puberty, but simultaneously seems to suppress the responsiveness of female skeleton to

- mechanical loading," *Bone*, 32,642-651,2003.
4. Amblard D., "Tail suspension induces bone loss in skeletally mature mice in the C57BL/6J strain but not in the C3H/HeJ strain." *Journal of bone and mineral research* .18. 561,2003.
5. Hefferan TE., Evans GL. Lotunin S., Zhang M., Morey-Holton E., and Turner RT., "Effect of gender on bone turnover in adult rats during simulated weightlessness,"*Journal of Applied Physiology* ,95,1775-80,2003.
6. Sengupta S., Arshad M., Sharma S., Dubey M., and Singh MM., "Attainment of peak bone mass and bone turnover rate in relation to estrous cycle, pregnancy and lactation in colony-bred Sprague-Dawley rats: suitability for studies on pathophysiology of bone and therapeutic measures for its management," *J Steroid Biochem Mol Biol*,94,421-9,2003.
7. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285, 785-95,2001.
8. 고창용, 박선옥, 서동현, 김한성, 임도형, "LRP5Ab 를 이용한 부분적 골손실 유발 모델의 골절 위험성 판단," 한국정밀공학회 2009년도 추계학술대회논문집, 941-942,2009.
9. Matthew R, Susan A, "Hindlimb unloading has a greater effect on cortical compared with cancellous bone in mature female rats," *J appl Physiol* 94: 642-650, 2003.